

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: **0 607 775 A2**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **94100013.5**

51 Int. Cl.⁵: **A61K 31/42**

22 Anmeldetag: **03.01.94**

30 Priorität: **08.01.93 DE 4300277**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.07.94 Patentblatt 94/30

84 Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
Brüningstrasse 50
D-65929 Frankfurt am Main(DE)

72 Erfinder: **Weithmann, Klaus Ulrich, Dr.**
Am Domherrnwald 18
D-65719 Hofheim(DE)
Erfinder: **Bartlett, Robert Ryder, Dr.**
Schmittweg 23
D-64291 Darmstadt(DE)

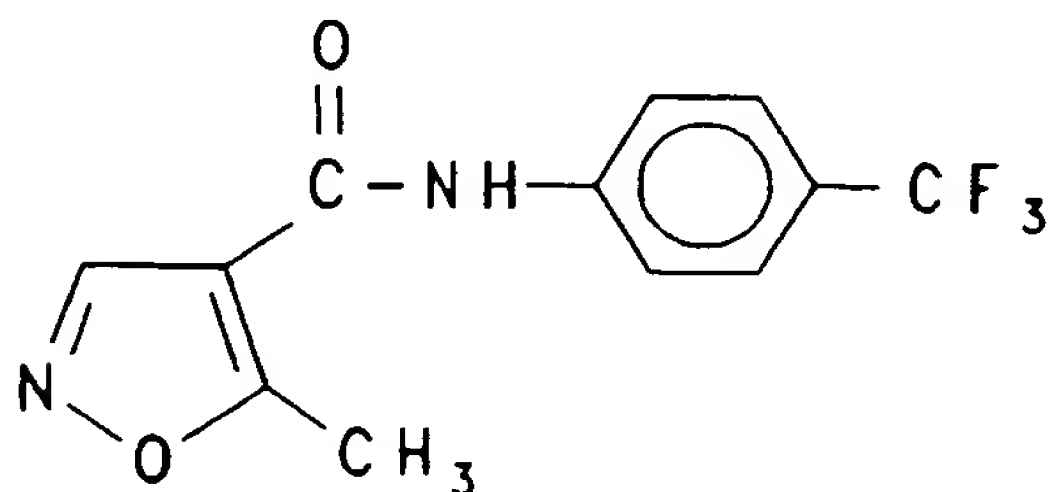
54 Verwendung von Leflunomid zur Hemmung von Interleukin 1 beta.

57 N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid ist eine wirksame Verbindung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, bei denen Interleukin 1 beta involviert ist. Sie findet Verwendung als Arzneimittel.

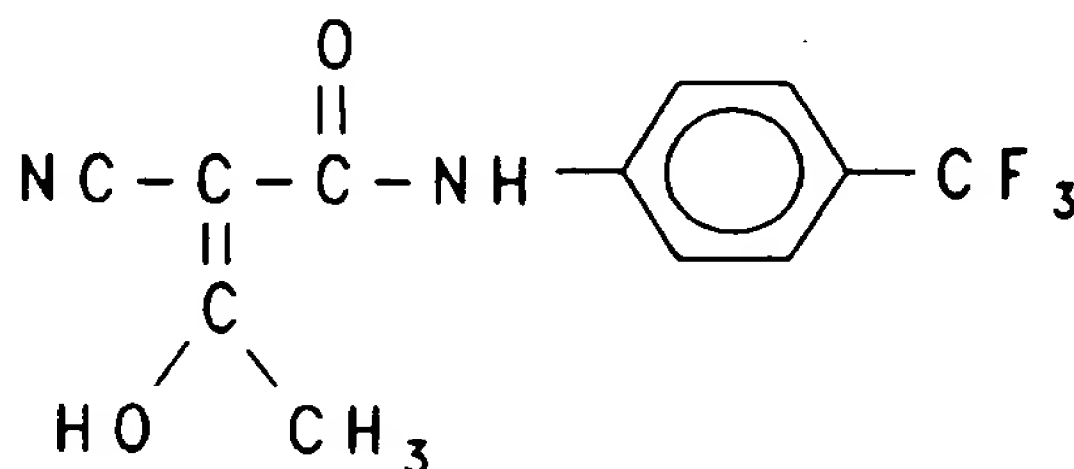
EP 0 607 775 A2

Leflunomid (s. Formel, N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid) ist als chemische Verbindung bereits bekannt (EP 0013376, EP0217206, US 4351841, US 4965276).

Neben den bereits offenbarten antiphlogistischen Effekten bewirkt diese Substanz auch immunomodulatorische Wirkungen die sie zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und Transplantatabstoßungsreaktionen befähigen. Es ist auch schon bekannt, daß dieser Metabolit mit der Bezeichnung N-(4-Trifluormethylphenyl)-2-cyano-3-hydroxy-crotonsäureamid (s. Formel) für die heilenden Wirkungen von Leflunomid verantwortlich ist.



Leflunomid



Leflunomid-Metabolit

In Übereinstimmung mit dieser Erkenntnis können die oben zitierten pharmakologischen Wirkungen von Leflunomid auch durch Applikation dieses genannten Metaboliten erhalten werden (Bartlett et al, Agents and Actions, 32 (1991) 10-21).

Auch in Axton et al, J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1 (1992) 2203ff ist beschrieben worden, daß nicht Leflunomid das aktive Prinzip darstellt, sondern daß dieser primäre Metabolit die biologischen Wirkungen entfaltet.

Sowohl in der Literatur (Bartlett et al, Agents and Actions, 32 (1991) 10-21), als auch in eigenen Experimenten, konnte gezeigt werden, daß die im folgenden näher beschriebenen therapeutischen Wirkungen durch Applikation des Leflunomid-Metaboliten nicht erhalten werden können. Erfindungsgemäß wurde nämlich gefunden, daß Leflunomid einen starken inhibitorischen Einfluß auf die Synthese bzw. Freisetzung von Zytokinen aus menschlichen Blutzellen besitzt, wohingegen der Leflunomid-Metabolit diese vorteilhafte Wirkung nicht aufweist.

Unter den erfindungsgemäß angewandten experimentellen Bedingungen findet keine nennenswerte Metabolisierung des Leflunomid statt, und die inhibierende Wirkung ist ausschließlich der Substanz Leflunomid zuzuschreiben.

Bei den Zytokinen handelt es sich um eine Klasse verschieden-artiger, biologisch hochpotenter Peptide, deren Strukturen bereits bekannt sind. Es ist ebenfalls schon bekannt, daß sie endogen als Transmittersubstanzen induziert und synthetisiert werden.

Die Unterdrückung von Zytokinen im menschlichen oder tierischen Körper ist deshalb von großer medizinischer Bedeutung, weil überhöhte Spiegel dieser Zytokine zum Auftreten bzw. Ausbrechen zahlreicher Krankheiten führen können.

Zwar könnte zur Behandlung solcher Krankheiten auch ein Medikament eingesetzt werden, das die unerwünschte Wirkung des gegebenenfalls bereits vorhandenen Zytokines auf Organ-, Zell-, Gewebe- und Rezeptorsysteme des Körpers verhindert; es ist nun jedoch ein weiterer signifikanter Vorteil der vorliegenden Erfindung, daß durch Einsatz von Leflunomid bereits die Synthese bzw. Freisetzung des Zytokines verhindert wird, so daß dieses gar nicht erst entsteht, und somit die Entstehung der Krankheit bereits in einer sehr frühen Phase verhindert werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Leflunomid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten des menschlichen und tierischen Körpers, bei denen das Zytokin mit der Bezeichnung Interleukin 1 beta (IL1 β) involviert ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner auch die Verwendung von Leflunomid zur Behandlung solcher Krankheiten.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel, die eine wirksame Menge von Leflunomid enthalten, neben pharmazeutisch geeigneten und physiologisch verträglichen Trägerstoffen, Verdünnungsmitteln und/oder anderen Wirk- und Hilfsstoffen.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, bei denen Interleukin 1 beta involviert ist, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Leflunomid mit einem pharmazeutisch geeigneten und physiologisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Zubereitungsform bringt.

IL1 β und seine krankheitsverursachenden Wirkungen sind ausführlich in Ibelgaufits, Lexikon Zytokine, Medikon Verlag, München 1992, und in der dort zitierten Literatur beschrieben.

Aber auch z. B. in WO 92/02822 und WO 91/155577, sowie in Thornberry et al, Nature 356 (1992) 768-774, Cerretti et al, Science 256 (1992) 97-100 und Eastgate, Duff et al, Lancet 2 (1988) 706-709 wird auf die unerwünschten Wirkungen von IL1 β hingewiesen. Über die zentrale Rolle von IL1 β beim septischen Schock, bei Leukämie und Hepatitis wurde in Tanaka et al, An. Letts 21 (1988) 169-181 berichtet.

Darüber hinaus hat IL1 β ein breites biologisches pathogenes Aktivitätsspektrum bei z. B. Muskelabbau, HIV-Infektion und Hirnstoffwechselerkrankungen wie die Alzheimersche Krankheit.

Die Synthese von IL1 β kann in zahlreichen Zellen wie Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen und Lymphozyten erfolgen; besonders aktiv ist sie in peripheren Monozyten. So wird verständlich, daß IL1 β eine zentrale Stellung bei besonders schwerwiegenden Krankheiten, deren Behandlung heute gar nicht oder nur unzureichend möglich ist, einnimmt. Auch deshalb kommt der aufgefundenen Wirkung von Leflunomid eine große Bedeutung zu.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung von Leflunomid zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten mit erhöhter Knorpelresorption, Gehirnhautentzündungen, Mycobakterieller Infektionen, Thrombosen, arteriosklerotische Ablagerungen, erhöhtem Fettspiegel oder Gelenkzerstörung (Mustafa et al., J. Pediat., 115 (1989) Seite 1274 ff.; Kindler et al., Cell, 56 (1989) seite 731 ff.; Joly et al., Circ. Res., 71 (1992) Seite 331 ff.; Ku et al., JBC, 267 (1992) Seite 14183; Chin et al., Arthritis and Rheumatism, 34 (1991) Seite 314 ff.).

Zur Behandlung dieser Krankheiten können insbesondere auch Arneimittelformen und galenische Zubereitungen von Leflunomid, die auf üblichem Wege hergestellt worden sind, Verwendung finden.

Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro)Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen oder injizierbare Lösungen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel, wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder Lösungsvermittler, Verwendung finden. Als häufig verwendete-Hilfsstoffe seien z. B. Magnesiumcarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle, Polyätthylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa sterile Wasser und ein oder mehrwertige Alkohole, z. B. Glycerin, genannt.

In der Humanmedizin werden Dosiseinheiten mit 3 bis 5 mg, vorzugsweise 10, 25 oder 50 mg pro Patient (70 kg Körpergewicht) verabfolgt. Falls medizinisch erforderlich kann die Dosiseinheit bis auf 100, 200 oder 500 mg pro Patient gesteigert werden. Die Dosierung kann einmal täglich bis einmal wöchentlich, vorzugsweise bis zu drei oder viermal täglich erfolgen. Die Applikation kann oral, peritoneal, intravenös, intraartikulär oder transdermal auf übliche Weise erfolgen. Aus diesen Angaben lassen sich auch leicht die wirksamen veterinärmedizinischen Applikationen berechnen.

Schließlich kann Leflunomid bei der Herstellung der vorgenannten galensichen Zubereitungsformen auch zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen, beispielsweise Antiuricopathika, Thrombocytenaggregationshemmern, Analgetika und anderen steroidal oder nicht-steroidal Antiphlogistika, formuliert werden.

Experimentell konnten die Wirkungen von Leflunomid an einer isolierten Blutzellfraktion (mononukleare Zellen) nachgewiesen werden, die insbesondere keine nennenswerte Metabolisierung des Leflunomids zu seinem Metaboliten bewirkte.

Beispiel 1

Die Anreicherung der mononuklearen Zellen aus frisch gewonnenem menschlichen Zitratblut erfolgte nach bekannten Standardverfahren (s. Tiku et al, J. Immunol. 136/10 (1986) 3677):

10 ml frisch hergestelltes menschliches Zitratblut wurden vorsichtig mit 15ml Lymphoprep^(R) (Molter GmbH, Heidelberg) unterschichtet und dann bei 400xg 40 min bei 20 °C zentrifugiert. Die sich in der Phasengrenze als weißer Ring abzeichnende Zellfraktion wurde mit Hilfe einer Spritze herausgezogen, 1:1 (v/v) mit PM-16-Puffer (Fa. Serva Feinbiochemica GmbH & Co KG, Heidelberg) verdünnt und wie oben für 10 min zentrifugiert. Der Überstand wurde mit 10 ml RPMI 1640-Puffer (Gibco, Berlin), dem vorher 300 mg/l L-Glutamin zugesetzt worden waren, gewaschen. Die gewaschene Zellfraktion wurde in 1 ml RPMI 1640,

dem vorher 300 mg /l L-Glutamin, 25 mmol/l HEPES (Gibco, Berlin), 0,1 g/ml Streptomycin und 0,1 g/ml Penizillin zugesetzt worden waren, aufgenommen. Mit Hilfe eines Zellzählers (Typ IT, Fa. Coulter Diagnostics, Krefeld) wurde die Zellsuspension, die aus ca. 90 % Lymphozyten und 10 % Monozyten besteht, auf etwa 5 Millionen Zellen/ml eingestellt. Die Zellviabilität wurde vor und nach den Inhibierungsexperimenten mit Hilfe der bekannten Laktatdehydrogenase-Methode überprüft. Eine Änderung der Viabilität wurde dabei nicht festgestellt.

Die Synthese und Freisetzung von zellulärem IL1 β wurde induziert, indem zu 0,48 ml der oben beschriebenen Zellfraktion eine Lösung von 500 ng Lipopolysacharid (*Salmonella abortus equi*, Sigma GmbH, Deisenhofen) in 0,01 ml Dimethylsulfoxid/Wasser (1:10, v/v) gegeben wurde. Gleichzeitig wurde die Zellfraktion mit einer Lösung von Leflunomid oder von Leflunomid-Metabolit in 0,01 ml Dimethylsulfoxid (jeweilige Endkonzentration siehe Tab. 1) versetzt, und das Gemisch wurde für 20 h bei 37 °C in einem handelsüblichen Inkubator belassen. Nach dem Abkühlen 0 °C wurden die Proben 1 min in einer Tischzentrifuge zentrifugiert, und jeweils 0,025-ml-Aliquote des Überstandes wurden mit Hilfe des "Sandwich" Enzym-Immuno--Testkits (Fa. Biermann GmbH, Bad Nauheim) nach Herstellervorschrift spezifisch auf ihren IL1 β -Gehalt untersucht. Die Kontrollwerte wurden ohne Zusatz von Leflunomid oder Metabolit bestimmt und auf 100 % gesetzt. Insbesondere wurde durch entsprechende Vergleichsmessungen ein etwaiger Einfluß von Dimethylsulfoxid auf den IL1 β -Spiegel ausgeschlossen.

Weiterhin wurden Aliquote des Leflunomid enthaltenden Testansatzes zeitabhängig entnommen und mit Hilfe der Hochdruckflüssigchromatographie (C-18-Säule 3.9x150 mm, Waters GmbH, Eschborn, Laufmittel: 600 ml Methanol/350 ml Wasser/ 50 ml Tetrahydrofuran/ 1 ml Phosphorsäure; Flußrate 0,7 ml/min bei 2000 pounds per square inch (Psi); Detektion im ultravioletten Bereich bei 273 nm) auf ihren Gehalt an Leflunomid und Leflunomid-Metabolit überprüft. Es zeigte sich, daß Leflunomid unter den angewandten Bedingungen nur sehr langsam, mit einer Halbwertszeit von ca. 10 Stunden, metabolisiert wird.

Tabelle 1

Prüfsubstanz	Konzentration Versuche mmol/l	IL1 β im Überstand Anzahl % +/- Standard-n = Abweichung	
Leflunomid			
	0,1	17 +/-4	6
	0,05	27 +/-6	3
	0,01	70 +/-8	6
	0,005	68	2
	0,0001	86 +/-11	4
Leflunomid-Metabolit			
	0,1	99 +/-12	3
	0,01	100 +/-3	4
ohne	0	100	

Die o.g. Experimente zeigen, daß der Leflunomid-Metabolit praktisch keinen Einfluß auf den IL1 β -Spiegel bewirkt, während der IL1 β -Spiegel nach Gabe von Leflunomid deutlich gesenkt wird.

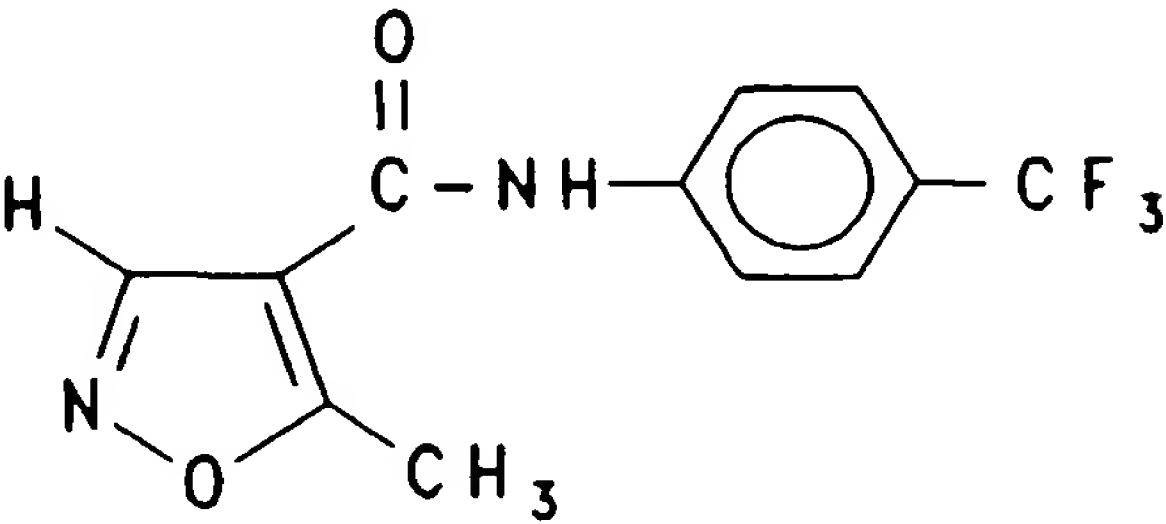
Beispiel 2

Herstellung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid

5

10

15



20

Eine Lösung von 0,05 Mol 4-Methylisoxazol-4-carbonsäurechlorid (7,3 g) in 20 ml Acetonitril werden tropfenweise bei Raumtemperatur in eine Lösung von 0,1 Mol 4-Trifluormethylanilin (16,1 g) in 150 ml Acetonitril gegeben. Nach 20 min Rühren wird das ausgefallene 4-Trifluormethylanilin-hydrochlorid abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Acetonitril gewaschen und die vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck eingeeengt. Ausbeute: 12,8 g weißes, kristallines N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid (Leflunomid).

Beispiel 3

25

Akute Toxizität nach intraperitonealer Verabreichung

30

Die akute Toxizität nach intraperitonealer Verabreichung der Testsubstanz wurde mit NMRI-Mäusen (20 bis 25 g) und SD-Ratten (120 bis 195 g) durchgeführt. Die Testsubstanz wurde in einer 1 %igen Natrium-Carboxymethylcellulose-Lösung suspendiert. Die verschiedenen Dosierungen der Testsubstanz wurden den Mäusen in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht und den Ratten in einem Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht verabreicht. Pro Dosierung wurden 10 Tiere verwendet. Nach 3 Wochen wurde die akute Toxizität nach der Methode von Litchfield und Wilcoxon bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

35

Tabelle 2

40

	Leflunomid akute Toxizität intraperitoneal LD ₅₀ (mg/kg)
NMRI-Maus	185 (163 - 210)
SD-Ratte	170 (153 - 189)

Patentansprüche

45

1. Verwendung von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, bei denen Interleukin 1 beta involviert ist.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, beim septischen Schock, Leukämie, Hepatitis, erhöhter Knorpelresorption, HIV-Infektion, Hirnstoffwechselerkrankungen wie Alzheimersche Krankheit, Muskelabbau, Gehirnhautentzündung, Mycobakteriellen Infektionen, Thrombosen, arteriosklerotische Ablagerungen, erhöhtem Fettspiegel oder Gelenkzerstörung.
3. Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, bei denen Interleukin 1 beta involviert ist, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt von N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid.

55

4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3 zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten wie septischen Schock, Leukämie, Hepatitis, HIV-Infektion, Hirnstoffwechselerkrankungen wie Alzheimersche Krankheit, Muskelabbau, Gehirnhautentzündung, Mycobakteriellen Infektionen, Thrombosen, erhöhter Knorpelresorption, arteriosklerotische Ablagerungen, erhöhter Fettspiegel oder Gelenkzerstörung.

5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid mit einem physiologisch annehmbaren Träger und weiteren Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen in eine geeignete Zubereitungsform bringt.

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 607 775 A3**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94100013.5**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/42**

(22) Anmeldetag: **03.01.94**

(30) Priorität: **08.01.93 DE 4300277**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.07.94 Patentblatt 94/30

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: **31.08.94 Patentblatt 94/35**

(71) Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
Brüningstrasse 50
D-65929 Frankfurt am Main (DE)**

(72) Erfinder: **Weithmann, Klaus Ulrich, Dr.
Am Domherrnwald 18
D-65719 Hofheim (DE)
Erfinder: Bartlett, Robert Ryder, Dr.
Schmittweg 23
D-64291 Darmstadt (DE)**

(54) **Verwendung von Leflunomid zur Hemmung von Interleukin 1 beta.**

(57) N-(4-Trifluormethylphenyl)-5-methyl-isoxazol-4-carboxamid ist eine wirksame Verbindung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, bei denen Interleukin 1 beta involviert ist. Sie findet Verwendung als Arzneimittel.

EP 0 607 775 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 10 0013

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
D,X	EP-A-0 013 376 (HOECHST AG) * Zusammenfassung *	1-5	A61K31/42
X	IMMUNOPHARMACOLOGY Bd. 23, Nr. 2, 1992 Seiten 105 - 116 T. GLANT ET AL. 'Immunomodulation of proteoglycan-induced progressive polyarthrititis by leflunomide' * Seite 105 *	1-5	
X	WO-A-91 17748 (HOECHST AG) * Seite 6 - Seite 7; Anspruch 4 *	1-5	
X	IMMUNOBIOLOGY Bd. 186, Nr. 1-2, 1992 Seite 113 T. ZIELINSKI ET AL. 'Effects of leflunomide (HWA 486) on cell cycle distribution and expression of lymphocyte activation markers' * Zusammenfassung *	1-5	
D,Y	AGENTS AND ACTIONS Bd. 32, Nr. 1-2, 1991 Seiten 10 - 21 R. BARTLETT ET AL. 'Leflunomide (HWA 486), a novel immunomodulating compound for the treatment of autoimmune disorders and reactions leading to transplantation rejection' * Seite 17, linke Spalte * * Seite 19, rechte Spalte *	1,2	A61K
Y	WO-A-92 16226 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) * Seite 6 - Seite 9 *	1,2	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 29. Juni 1994	Prüfer Foerster, W
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 94 10 0013

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
D,Y	WO-A-92 02822 (CETUS CORPORATION) * Seite 2 - Seite 4 *	1,2	
P,X	AGENTS AND ACTIONS Bd. 38, Nr. SPEC, 1993 Seiten C80 - C82 T. ZIELINSKI ET AL. 'Effects of leflunomide (HWA 486) on expression of lymphocyte activation markers' * das ganze Dokument *	1,2	
P,X	FEBS LETTERS Bd. 334, Nr. 2, November 1993 Seiten 161 - 164 T. MATTAR ET AL. 'Inhibition of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by leflunomide' * das ganze Dokument *	1,2	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.5)
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 29. Juni 1994	Prüfer Foerster, W
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1503 03.82 (P04C00)

THIS PAGE BLANK (USPTO)